

北京社区人群促红细胞生成素相关因素及其与10年心血管疾病风险的关系

陈楚云, 孙蓬飞, 赵 静, 贾 佳, 范芳芳, 王春燕, 李建平, 姜一梦, 霍 勇, 张 岩[△]

(北京大学第一医院心血管内科, 北京 100034)

[摘 要] **目的:** 了解北京社区人群内源性促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的相关因素及其与10年心血管疾病发病风险的关系。**方法:** 数据来源于2011年12月至2012年4月北京大学第一医院动脉粥样硬化队列的基线资料, 采用多因素线性回归模型分析内源性EPO的相关因素, 应用中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测(prediction for atherosclerotic cardiovascular disease risk in China, China-PAR)模型计算研究对象10年心血管疾病发病风险, 以5%、10%为切点定义低、中、高风险分层。**结果:** 共纳入4 013名基线无心脑血管疾病、无贫血、肾功能未见异常的研究对象, 女性占比62.2% (2 496人), 平均年龄(55.9 ± 8.2)岁, 平均EPO水平为12.8(9.3 ~ 17.4) IU/L。10年心血管疾病风险高危者占比25.1% (998人)。多因素回归结果显示, 血红蛋白($\beta = -0.05$, 95% CI: $-0.07 \sim -0.04$)和肾小球滤过率 ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²)($\beta = -0.05$, 95% CI: $-0.07 \sim -0.04$)与EPO水平呈显著负相关, 高血压($\beta = 0.08$, 95% CI: $0.05 \sim 0.12$)和肥胖($\beta = 0.14$, 95% CI: $0.09 \sim 0.18$)与内源性EPO水平升高显著相关。10年心血管疾病风险与内源性EPO水平呈显著正相关($\beta = 0.07$, 95% CI: $0.05 \sim 0.09$), 中危者以及高危者内源性EPO水平均显著高于与低危者(P 均 < 0.05)。**结论:** 北京市社区居民内源性EPO水平与血红蛋白、肾功能、肥胖及高血压呈显著相关性, 10年心血管疾病风险中、高危者内源性EPO水平显著高于低危者, 可能是心血管疾病风险标志物。

[关键词] 促红细胞生成素; 心血管疾病; 风险; 高血压; 肥胖

[中图分类号] R754 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2023)06-1068-06

doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.06.018

Related factors of endogenous erythropoietin and its association with 10-year risks of cardiovascular disease in a community-based Chinese study

CHEN Chu-yun, SUN Peng-fei, ZHAO Jing, JIA Jia, FAN Fang-fang, WANG Chun-yan, LI Jian-ping, JIANG Yi-meng, HUO Yong, ZHANG Yan[△]
(Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the associated factors of endogenous erythropoietin (EPO) and its association with 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in a Chinese community-based general population. **Methods:** The participants of this study were from an atherosclerosis cohort survey which was established by the Department of Cardiology, Peking University First Hospital in 2011. The cohort survey was performed in the Gucheng and Pingguoyuan communities of Shijingshan district in Beijing, China. The inclusion criteria of this study were: (1) endogenous EPO was measured; (2) health questionnaire data and other clinical data were complete; (3) participants who had cardiovascular or cerebrovascular diseases (defined as self-reported coronary heart disease, stroke or transient ischemic attack) or anemia or estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 mL/(min · 1.73 m²) at baseline were excluded. Multivariate linear regression model was used to examine the associated factors of endogenous EPO. The participants were grouped into low ($< 5\%$), moderate (5% - 10%) and high risk ($\geq 10\%$) groups, based on predicted 10-year cardiovascular disease risk using the prediction for atherosclerotic cardiovascular disease risk in China (China-PAR) equations. **Results:** A total of 4 013 participants were included. Mean age of them was (55.9 ± 8.2) years, 62.2% ($n = 2 496$) of them were female, and 46.3% ($n = 1 859$), 70.9% ($n = 2 845$), 21.9% ($n = 879$) had hypertension, dyslipidemia and diabetes, individually. The average body mass index was (26.1 ± 3.3) kg/m². The median of EPO level was 12.8 (9.3 - 17.4) IU/L and 25.1% ($n = 998$) were at high 10-years risk of cardiovascular

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1307704)和北京大学医学部-密歇根大学医学院转化医学与临床研究联合研究所基金(BMU20110177、BMU20160530) Supported by the National Key Research and Development Program of China (2017YFC1307704), and University of Michigan Health System & Peking University Health Science Center Joint Institute Foundation (BMU20110177, BMU20160530)

[△] Corresponding author's e-mail, drzhy1108@163.com

网络出版时间:2023-10-20 10:00:20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20231019.1416.002.html>

disease. Hemoglobin ($\beta = -0.05$, 95% CI: -0.07 to -0.04) and eGFR ≥ 90 mL/(min \cdot 1.73 m²) ($\beta = -0.05$, 95% CI: -0.07 to -0.04) were associated with lower in transformed EPO levels while hypertension ($\beta = 0.08$, 95% CI: 0.05 to 0.12) and obesity ($\beta = 0.14$, 95% CI: 0.09 to 0.18) were associated with higher in transformed EPO levels in multivariate linear regression analyses. Ten-year cardiovascular disease risks were positively associated with in transformed EPO levels ($\beta = 0.07$, 95% CI: 0.05 to 0.09). The participants at moderate and high cardiovascular disease risks had significant higher EPO levels than the low risk group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** In community-based Beijing populations, endogenous EPO was associated with hemoglobin, renal function, obesity and hypertension. Individuals at high 10-years cardiovascular disease risks have higher endogenous EPO levels. Endogenous EPO may be a potential risk marker of cardiovascular disease.

KEY WORDS Erythropoietin; Cardiovascular disease; Risk; Hypertension; Obesity

心血管疾病是目前全球最重要的公共卫生问题之一,据报道,我国心血管疾病现患人数约3.30亿,进一步探究心血管疾病风险的相关因素早期预警仍是目前的重要问题^[1]。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是主要生成于肾的一种造血因子,在红系祖细胞的增殖、分化和成熟中发挥着重要的调控作用。除造血干细胞外,EPO受体分布于神经细胞、心脏细胞以及血管平滑肌细胞等多种细胞表面。研究提示,除调控红细胞生成外,EPO在免疫调节、血管生成、炎症反应、细胞凋亡以及氧化应激中也发挥作用^[2-3]。既往研究多聚焦外源性EPO的疗效,但结果并不完全一致。研究提示,外源性重组EPO可用于心肌梗死以及脑梗死的急性期治疗,但小剂量EPO对缩小心肌梗死面积以及改善心肌梗死预后的结果并不完全一致^[4-6]。此外,有研究发现内源性EPO水平与心衰、急性心肌梗死、严重主动脉瓣狭窄患者的不良预后相关^[7-9],提示内源性EPO可能与心血管疾病相关,但这类相关研究较少见。此外,既往内源性EPO相关研究多集中在贫血患者以及慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者等特定疾病人群,社区人群内源性EPO水平及其相关因素的研究较少见。本研究拟在肾功能正常,无贫血、无自述心脑血管病病史的北京社区人群中,分析影响内源性EPO水平的相关因素及其与10年心血管疾病发病风险的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象来源于北京大学第一医院心内科动脉粥样硬化队列研究的基线人群^[10]。研究对象于2011年12月至2012年4月在北京石景山区苹果园社区和古城社区招募,基线共纳入9540名 ≥ 40 岁的社区居民。本研究入选标准:(1)完成基线内源性EPO水平测定;(2)问卷调查等其他资料完整。排除了基线合并心脑血管疾病、贫血[男性血红蛋白(hemoglobin, Hb) < 120 g/L,女性Hb < 110 g/L]以及

基线肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²)的研究对象。最终,本次分析纳入4013名研究对象,剔除贫血患者1042名、eGFR < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²)患者146名、合并心脑血管疾病患者1060名、未完成基线内源性EPO水平测定患者3279名。本研究开始前获得北京大学生物医学伦理委员会审查批准(伦理审查批件号:IRB00001052-15049),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 资料收集

问卷调查由通过统一培训的调研员进行信息采集。采用面对面调研的方式,采集研究对象年龄、性别、自述病史(高血压、糖尿病、血脂异常及心脑血管疾病)、用药信息、家族史,以及吸烟情况等。

由通过统一培训的医师对研究对象进行体格检查,采集研究对象的血压、体质量以及身高信息。血压使用欧姆龙HEM-7117电子血压计(欧姆龙公司,日本)测量,研究对象取坐位,休息5 min,连续3次测量右上臂肱动脉血压,3次测量时间间隔为1 min,取平均值用于最终分析。体重指数通过身高/(体质量的平方)计算得出。

上午7:00至10:00于研究对象前臂取空腹静脉血,其中抗凝血30 min内离心,分离血浆后 -80 °C冰箱冻存。血常规在古城社区卫生服务中心由全自动血液分析仪(BC-3000,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测。血肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、餐后2 h血糖等生化指标由罗氏C8000全自动生化仪(Roche公司,瑞士)检测。采用CKD-EPI公式计算eGFR^[11]。

使用 -80 °C保存的冻存血浆检测研究对象EPO水平,检测试剂盒为Quantikine® IVD® Human Erythropoietin ELISA (R&D Systems Inc. Catalog Number DEP00, Bio-Techne公司,美国)^[12]。EPO测量使用已知浓度的标准品进行质控,每个ELISA板均设置3个已知浓度的EPO样本作为质控,覆盖

低、中、高 3 个浓度,使用的质控样本为 Human Erythropoietin Quantikine® IVD® Control 1&2; R&D Systems Inc. Catalog Number CEP01/ CEP03 Control 3 (Bio-Techne 公司,美国)。

1.3 相关指标的定义

高血压定义为自述高血压病史,或调查当日收缩压平均值 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压平均值 ≥ 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 或正在服用降压药物。血脂异常定义为自述血脂异常病史,或检查当日总胆固醇 ≥ 5.18 mmol/L 和/或甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L 和/或高密度脂蛋白胆固醇 < 1.04 mmol/L 和/或低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 3.37 mmol/L, 或服用降脂药物。糖尿病定义为自述糖尿病病史,或检查当日空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和/或糖耐量餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或服用降糖药物。心脑血管疾病定义为自述冠心病、脑卒中或短暂性脑缺血发作病史。吸烟定义为持续半年以上每日吸烟不少于 1 支。10 年心血管疾病发病风险的评估采用中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测 (prediction for atherosclerotic cardiovascular disease risk in China, China-PAR) 模型计算,进一步分为低危 ($< 5\%$)、中危 ($5\% \sim < 10\%$) 和高危 ($\geq 10\%$) 3 组^[13-14]。

1.4 统计学分析

使用 R3.6.3 软件,研究对象年龄、体重指数、Hb 以及 eGFR 符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单

因素方差分析进行 EPO 三分位分组的组间差异比较;EPO 为偏态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间差异采用 Kruskal Wallis 秩和检验。分类变量以 $n(\%)$ 表示,组间差异采用 χ^2 检验。将内源性 EPO 水平进行自然对数转换 (lnEPO) 以满足正态分布要求,采用单因素和多因素线性回归,分析内源性 EPO 水平的相关因素。10 年心血管疾病发病风险评分与内源性 EPO 水平 (使用 lnEPO) 的关系同样采用单因素以及多因素线性回归分析,多因素线性回归分析进一步校正了 China-PAR 10 年心血管疾病发病风险评分中未纳入的 Hb 水平以及 eGFR。所有分析均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

本研究共纳入 4 013 名研究对象,其中女性占比 62.2% (2 496 人)。研究对象平均年龄 (55.9 ± 8.2) 岁,平均体重指数 (26.1 ± 3.3) kg/m^2 , 平均 EPO 水平为 12.8 (9.3, 17.4) IU/L。其中,吸烟者 831 人,占比 20.7%,合并高血压、血脂异常以及糖尿病者分别占比 46.3% (1 859 人), 70.9% (2 845 人) 和 21.9% (879 人)。年龄、性别、体重指数、Hb、eGFR、吸烟者比例以及合并高血压、糖尿病的比例,在 EPO 水平三分位分组之间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01 , 表 1)。

表 1 不同 EPO 水平研究对象特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics of all the subjects (grouped by EPO tertiles)

Items	Low ($n = 1\ 338$)	Moderate ($n = 1\ 337$)	High ($n = 1\ 338$)	χ^2/F	P
Age/years, $\bar{x} \pm s$	54.8 \pm 7.8	56.1 \pm 7.9	56.7 \pm 8.7	33.80	<0.001
Female, $n(\%)$	767 (57.3)	842 (63.0)	887 (66.3)	23.40	<0.001
Body mass index/(kg/m^2), $\bar{x} \pm s$	25.6 \pm 3.2	26.1 \pm 3.2	26.5 \pm 3.5	57.93	<0.001
Smoking, $n(\%)$	328 (24.5)	270 (20.2)	233 (17.4)	20.86	<0.001
Hemoglobin/(g/L), $\bar{x} \pm s$	137.8 \pm 15.0	135.5 \pm 14.5	133.0 \pm 14.5	71.89	<0.001
eGFR/[$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$], $\bar{x} \pm s$	96.8 \pm 10.4	96.0 \pm 11.0	95.4 \pm 11.8	10.98	0.004
Disease, $n(\%)$					
Hypertension	533 (39.8)	631 (47.2)	695 (51.9)	40.05	<0.001
Dyslipidemia	939 (70.2)	947 (70.8)	959 (71.7)	0.73	0.695
Diabetes	260 (19.4)	285 (21.3)	334 (25.0)	12.37	0.002

EPO, erythropoietin; eGFR, estimated glomerular filtration rate. Low, EPO < 10.43 IU/L; Moderate, EPO 10.43 - < 15.70 IU/L; High, EPO ≥ 15.70 IU/L.

2.2 内源性 EPO 水平的相关因素

单因素分析结果显示,年龄、性别、体重指数、血 Hb 浓度、eGFR 水平、吸烟、合并高血压及糖尿病均与内源性 EPO 相关 (P 均 < 0.01 , 表 2)。多因素分析结果显示,体重指数、血 Hb 浓度、eGFR 水平以及

合并高血压仍与内源性 EPO 显著相关,其中, Hb 和 eGFR 与 EPO 水平自然对数呈负相关,而体重指数和合并高血压与内源性 EPO 水平自然对数呈正相关 (P 均 < 0.05 , 表 2)。

2.3 心血管疾病危险分层与内源性 EPO 水平的关

系

China-PAR 10年心血管疾病发病风险低危者占比49.1% (1 954人),中危者占比25.8% (1 025人),高危者占比25.1% (998人)。低危者EPO水平为12.4 (9.0, 16.8) IU/L,中危者EPO水平为12.9 (9.3, 17.6) IU/L,高危者EPO水平为13.5 (9.6, 18.3) IU/L。高危者和中危者与低危者的EPO水平差异均有统计学意义(中危者与低危者 $P=0.030$,高

危者与低危者 $P<0.001$,图1)。单因素线性回归分析结果显示(模型I),10年心血管疾风险与EPO自然对数呈显著正相关。由于China-PAR 10年心血管疾病风险计算公式中不包含Hb以及eGFR,因此,模型II进一步调整了Hb以及eGFR分组[$<90\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ vs. $\geq 90\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$],结果显示,10年心血管疾病风险仍与EPO自然对数呈显著正相关(表3)。

表2 内源性EPO(自然对数)的相关因素单因素及多因素线性回归分析
Table 2 Univariate and multivariate linear regression results of the related factors of lnEPO

Variables	Univariate			Multivariate		
	β	95% CI	P	β	95% CI	P
Female	0.09	0.05 to 0.12	<0.001	0.02	-0.03 to 0.07	0.362
Age/years						
<50	Ref			Ref		
50 - <60	0.01	-0.03 to 0.05	0.55	-0.01	-0.05 to 0.03	0.676
≥ 60	0.11	0.07 to 0.16	<0.001	0.05	-0.00 to 0.10	0.060
Body mass index/(kg/m^2)						
<24	Ref			Ref		
24 - <28	0.08	0.04 to 0.12	<0.001	0.08	0.04 to 0.12	<0.001
≥ 28	0.15	0.11 to 0.20	<0.001	0.14	0.09 to 0.18	<0.001
Hemoglobin/(g/L)	-0.05	-0.06 to -0.04	<0.001	-0.05	-0.07 to -0.04	<0.001
Smoking	-0.09	-0.13 to -0.05	<0.001	0.00	-0.05 to 0.05	0.979
eGFR/[$\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$]						
60 - <90	Ref			Ref		
≥ 90	-0.07	-0.11 to -0.03	<0.001	-0.04	-0.08 to -0.00	0.035
Hypertension	0.11	0.08 to 0.15	<0.001	0.08	0.05 to 0.12	<0.001
Diabetes	0.06	0.02 to 0.10	0.002	0.02	-0.02 to 0.07	0.248
Dyslipidemia	0.02	-0.01 to 0.06	0.208	0.00	-0.04 to 0.04	0.992

EPO, erythropoietin; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

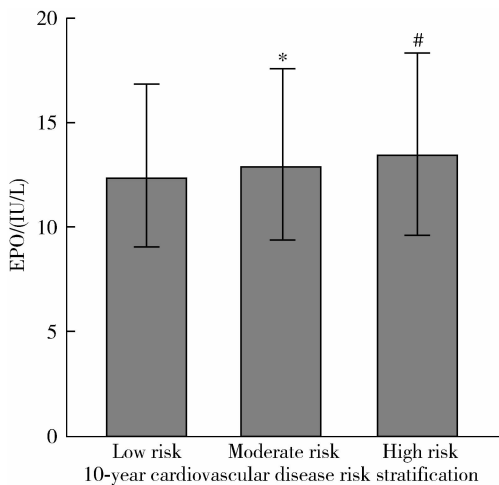


Figure 1 Comparison of EPO in different 10-year cardiovascular disease risk groups

图1 不同心血管疾病风险分层组EPO水平差异

Figure 1 Comparison of EPO in different 10-year cardiovascular disease risk groups

3 讨论

本研究显示,在无贫血、无心脑血管疾病且肾功能正常的北京社区人群中,内源性EPO水平不仅仍与Hb和eGFR呈负相关,还与其他多个因素有关,肥胖者和高血压患者内源性EPO水平均高于对照组,China-PAR 10年心血管疾病发病风险为中、高危者,内源性EPO水平显著高于低危者。

EPO是一种糖蛋白激素,可调节红细胞的生成、维持体内Hb的水平。一项北京社区横断面研究发现,60岁以上的老年贫血患者EPO水平较非贫血人群显著升高^[15]。瑞典的一项研究发现,在 $\text{eGFR}\geq 60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的男性中,EPO也与Hb呈负相关^[16],与既往其他纳入肾病患者的研究结果一致^[17]。Panjeta等^[18]发现,与 $\text{eGFR}\geq 90\text{ mL}/$

($\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)组相比,eGFR $60 \sim <90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 组的 EPO 水平显著升高($P = 0.002, P = 0.018$)。本研究纳入的对象为 eGFR $\geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot$

$1.73 \text{ m}^2)$ 的社区居民,结果显示 Hb 较高者和 eGFR 较高者 EPO 水平较低,与既往研究结果基本一致。

表 3 10 年心血管疾病风险与 EPO 水平自然对数的关系

Table 3 Association between 10-year cardiovascular disease risk and lnEPO

10-year cardiovascular disease risk	Model I			Model II		
	β	95% CI	P	β	95% CI	P
ln(10-year cardiovascular disease risk)	0.04	0.03 - 0.06	<0.001	0.07	0.05 - 0.09	<0.001
10-year cardiovascular disease risk stratification						
Low risk	Ref			Ref		
Moderate risk	0.05	0.01 - 0.09	0.010	0.09	0.05 - 0.13	<0.001
High risk	0.08	0.04 - 0.12	<0.001	0.12	0.07 - 0.16	<0.001

EPO, erythropoietin; Model I showed the association between 10-year cardiovascular disease risk based on prediction for atherosclerotic cardiovascular disease risk in China and EPO; Model II further adjusted for hemoglobin and estimated glomerular filtration rate [<90 vs. $\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] from Model I.

非慢性肾脏病患者的内源性 EPO 可能与高血压或收缩压水平有关。Schmieder 等^[19]在高血压人群中发现,内源性 EPO 水平与收缩压水平呈显著正相关。Grote 等^[20]在 6 777 名挪威社区人群中发现女性 EPO 水平与收缩压呈显著正相关。与本研究结果类似,高血压、糖尿病患者内源性 EPO 水平显著升高^[21]。然而,Hämäläinen 等^[22]纳入 766 名高加索人群的研究中,血压异常组 EPO 水平无显著升高,这可能与该研究中血压异常的判别标准有关,不同于高血压的诊断标准,该研究中血压异常定义为收缩压 $\geq 130 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 85 \text{ mmHg}$ 或服用降压药。此外,既往多个研究显示内源性 EPO 与肥胖相关指标包括腹围、体重指数、脂肪量等相关^[16, 20, 23-24]。本研究中高血压患者及肥胖者内源性 EPO 水平均高于对照组,进一步在北京社区人群中验证了 EPO 与高血压、肥胖之间的关系。

既往研究提示,年龄、性别可能与内源性 EPO 水平相关^[16, 25-26]。一项随访 31 年的研究显示 EPO 水平随着年龄增长而升高^[27]。一项基于 6 777 名社区人群的瑞典研究,发现男性内源性 EPO 的平均水平显著低于女性^[20]。本研究发现 50 ~ 60 岁年龄组较对照组的 EPO 水平显著升高,女性较男性内源性 EPO 水平显著升高,但进一步调整混杂因素后均不再显著。上述结果的差异可能与研究人群不同、样本量大小、调整变量不同等因素有关,年龄、性别与国人 EPO 水平的关系尚待进一步研究证实。

内源性 EPO 水平与心血管疾病关系的研究较少见,结论也不完全一致。一项纳入 568 名肾移植患者的队列研究中,内源性 EPO 水平与心血管死亡风险显著相关^[28]。瑞典的一项队列研究发现,较高

的 EPO 水平可能与非 ST 段抬高型心肌梗死患者发生心肌梗死和死亡风险相关^[29],多因素分析仅在调整临床变量时,基线 EPO 水平与死亡风险相关,但模型中进一步纳入肌钙蛋白 T 和 NT-proBNP 后,EPO 与死亡风险的关系不再显著。Grote 等^[30]的研究发现,内源性 EPO 水平与新发心衰风险有相关性,但与急性心脑血管事件风险无相关性。本研究利用 China-PAR 模型评分作为替代指标,发现 10 年心血管风险与内源性 EPO 水平显著相关,中、高危组内源性 EPO 水平较低风险组显著升高,提示内源性 EPO 水平可能与国人心血管疾病发病风险相关。

本研究尚存在局限性:首先,本研究仅包含北京社区人群,为非随机抽样研究,在结论外推时需慎重;其次,本研究为横断面研究,10 年心血管病风险是根据模型计算,而非真实情况,无法判断关联的因果关系,未来将进一步进行随访研究以评估北京社区人群 10 年发病风险与实际发病情况的符合程度,验证 China-PAR 对该人群心血管疾病的评估价值;最后,在计算 China-PAR 10 年心血管疾病风险时,本研究心血管疾病家族史仅使用冠心病家族史,因此可能低估了 10 年心血管疾病风险。

综上所述,在肾功能正常、无贫血及心脑血管疾病的北京社区人群中,eGFR 和 Hb 与内源性 EPO 水平呈负相关,肥胖及高血压患者内源性 EPO 水平显著升高,China-PAR 模型 10 年心血管疾病风险中、高危者内源性 EPO 水平高于低危者,提示内源性 EPO 可能作为心血管疾病风险预测的标志物。

参考文献

[1] 吴超群,李希,路甲鹏,等. 中国居民心血管疾病危险因素分

- 布报告[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(1): 4-13.
- [2] 赵林林, 吴乃石. EPO在心肌缺血再灌注损伤的相关作用及保护机制的研究进展[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(9): 1289-1291.
- [3] Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1534.
- [4] 常晋瑞, 赵妍, 曹健, 等. 促红细胞生成素在心肌缺血和缺血再灌注损伤中应用及其保护作用机制的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1695-1698.
- [5] Minamino T, Higo S, Araki R, et al. Low-dose erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (EPO-AMI-II): A randomized controlled clinical trial [J]. *Circ J*, 2018, 82(4): 1083-1091.
- [6] 秦永根, 蔡立刚, 董佳丽, 等. 小剂量促红细胞生成素联合基础疗法对AMI患者心肌损伤、氧化应激机制的影响[J]. 中国现代医生, 2023, 61(12): 94-98.
- [7] Nagai T, Nishimura K, Honma T, et al. Prognostic significance of endogenous erythropoietin in long-term outcome of patients with acute decompensated heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(7): 803-813.
- [8] Onoda H, Imamura T, Ueno H, et al. Prognostic impact of elevated erythropoietin levels in patients with severe aortic stenosis receiving trans-catheter aortic valve implantation [J/OL]. *J Cardiol*, 2023 [2023-10-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508723001648?via%3Dihub>.
- [9] Mas-Peiro S, Seppelt PC, De Rosa R, et al. Potential role and prognostic value of erythropoietin levels in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 605257.
- [10] 李锴印, 范芳芳, 贾佳, 等. 中心动脉收缩压与中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测研究模型评估的心血管病10年风险的关系[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(1): 45-51.
- [11] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [12] Sun P, Jia J, Fan F, et al. Hemoglobin and erythrocyte count are independently and positively associated with arterial stiffness in a community-based study [J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(3): 265-273.
- [13] 唐迅, 张牡丹, 何柳, 等. China-PAR模型在北方农村人群中预测动脉粥样硬化性心血管疾病发病风险的应用[J]. 北京大学学报(医学版), 2017, 49(3): 439-445.
- [14] 艾合买提·阿布都卡地尔, 黄莺. 心血管疾病高危人群的早期筛查模型[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5): 474-476.
- [15] 何靖楠, 宁尚勇, 韩晓燕, 等. 北京社区老年人群促红细胞生成素水平及贫血相关因素研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(2): 158-160.
- [16] Kristjansdottir HL, Lewerin C, Lerner UH, et al. High Plasma erythropoietin predicts incident fractures in elderly men with normal renal function: The MrOS Sweden Cohort [J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(2): 298-305.
- [17] Nahm CH, Lee MH, Fujii T, et al. Lipocalin-2, soluble transferrin receptor, and erythropoietin in anemia during mild renal dysfunction [J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 3603-3612.
- [18] Panjeta M, Tahirović I, Sofić E, et al. Interpretation of erythropoietin and haemoglobin levels in patients with various stages of chronic kidney disease [J]. *J Med Biochem*, 2017, 36(2): 145-152.
- [19] Schmieder RE, Langenfeld MR, Hilgers KF. Endogenous erythropoietin correlates with blood pressure in essential [J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29(3): 376-382.
- [20] Grote BN, Verweij N, Klip IT, et al. Erythropoietin in the general population: reference ranges and clinical, biochemical and genetic correlates [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e125215.
- [21] Muhammad TG, Haroon ZH, Younas M, et al. Correlation of serum erythropoietin levels with different stages of diabetic retinopathy [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, 33(4): 380-384.
- [22] Hämäläinen P, Saltevo J, Kautiainen H, et al. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: A case control study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 116.
- [23] Reinhardt M, Dey S, Tom Noguchi C, et al. Non-hematopoietic effects of endogenous erythropoietin on lean mass and body weight regulation [J]. *Obesity*, 2016, 24(7): 1530-1536.
- [24] Chiang WF, Hsiao PJ, Wu KL, et al. Investigation of the relationship between lean muscle mass and erythropoietin resistance in maintenance haemodialysis patients: A cross-sectional study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(9): 5704.
- [25] Yanamandra U, Senece H, Yanamandra S, et al. Erythropoietin and ferritin response in native highlanders aged 4-19 years from the Leh-Ladakh region of India [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(2): 263-268.
- [26] Cai G, Qiu J, Chen S, et al. Hematological, hormonal and fitness indices in youth swimmers: Gender-related comparisons [J]. *J Hum Kinet*, 2019, 70: 69-80.
- [27] Ershler WB, Sheng S, Mckelvey J, et al. Serum erythropoietin and aging: A longitudinal analysis [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(8): 1360-1365.
- [28] Sinkeler SJ, Zelle DM, Homan van der Heide JJ, et al. Endogenous plasma erythropoietin, cardiovascular mortality and all-cause mortality in renal transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(2): 485-491.
- [29] Szummer K, Lindahl B, Sylven C, et al. Relationship of plasma erythropoietin to long-term outcome in acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 143(2): 165-170.
- [30] Grote BN, van der Wal HH, Klip IT, et al. High serum erythropoietin levels are related to heart failure development in subjects from the general population with albuminuria: Data from PRE-VEND [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(7): 814-821.

(2021-11-02 收稿)
(本文编辑:王 蕾)